

## 9. 真菌部

### 部長 宮崎 義継

#### 概要

真菌部は、真菌感染症に関する調査研究を主な任務としている。真菌症の疫学研究、ならびに、病原真菌の病原因子や宿主免疫制御機構の解明、感染症制御薬やワクチン等の基盤強化と応用を目標として調査研究を推進している。

わが国の三大侵襲性真菌症は、カンジダ症、アスペルギルス症、ならびにクリプトコックス症である。平成26年9月に五類全数把握疾患に規定された播種性クリプトコックス症は年間百数十例が発生し、患者背景や予後等の疾病の一端が明らかになった。また、薬剤耐性真菌の増加など真菌感染症の公衆衛生学的重要性が増す中、真菌部では真菌症の制圧を目標として以下の様な調査研究を実施した。

平成28年度は播種性クリプトコックス症の疫学研究、ワクチンに関する研究、各種真菌に関する病原因子解明に関する基盤研究、糸状菌感染症における病原因子や治療法に関する研究、病原体診断に関する調査研究を行った。宿主因子制御に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン応用に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、新規薬剤シーズの探索や薬剤耐性機構の研究、細胞内シグナル制御の解明と応用に基づく感染症制御、既存薬の新規薬効の応用等に関する研究を行った。

今年度の主たる研究項目は下記のとおりである。

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究
- II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究
- III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性制御に関する研究
- IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内

シグナル伝達制御の解明に基づく感染症制御に関する研究

真菌部各室が実施した主な業務は、それぞれ以下のとおりである。

第1室は、真菌症の疫学研究、真菌病原因子に関する研究と真菌検査業務、真菌レファレンス業務を担当した。疾病では、年間一万例以上と侵襲性真菌症では国内最多のカンジダ症を対象とし、薬剤耐性機構と病原因子の解明に関する研究を実施した。また、免疫不全宿主にみられるアスペルギルス症やムーコル症等の糸状菌感染症に関しては、難治化因子や病原因子探索に基づく診断・治療への応用に関する研究を行った。

第2室は、真菌多糖の構造解析に基づく病原性の解析、新規あるいは既存薬の未知の薬物活性や薬物相互作用の探索、宿主および病原微生物の細胞内シグナル伝達系の解明とそれを応用した疾病制御に関する研究を行った。また、検査業務のうち後発医薬品の収去検査を第4室と共同で実施した。

第3室は、クリプトコックス属や肺炎球菌、インフルエンザ等を対象として宿主因子や免疫機構の解明と、その制御に基づく難治性感染症の病態研究やワクチンに関する基盤研究を実施した。また、真菌検査業務のうち法的規制にかかる病原体とBSL3真菌の管理業務を担当した。

第4室は、放線菌や真菌の二次代謝産物等の探索と代謝経路の解明や、新規感染症薬の探索研究等を実施した。また、検査業務として、病原真菌検査の標準作業手順書の改訂、後発医薬品の収去検査を実施した。

行政対応として、真菌に関する各種行政検査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門審査等を実施した。国際交流では、ベトナムNIHEを中心に、カンジ

## 真菌部

ダ症、クリプトコックス症に関する疫学研究診断や分子疫学調査に関する研究を実施した。

### 業績

#### 調査・研究

#### I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究

##### 1. 地域流行型真菌症の研究

##### (1) *Cryptococcus gattii* における莢膜多糖の抗原被覆作用に関する研究

従来、クリプトコックス属菌の有する莢膜多糖は、免疫を抑制する因子と考えられてきたが、その作用機序は不明である。平成 28 年度の検証は以下の通りである。培養上清から精製した莢膜多糖の細胞への結合性を抗体感作ラテックスビーズ凝集反応にて評価した。その結果、莢膜多糖は、宿主細胞や他の病原性真菌の細胞表面には結合しないものの、*C. gattii* 莢膜欠損株 CAP10Δ, CAP59Δ, CAP60Δ, CAP64Δの菌体表面には結合した。この結合は、熱処理不活化菌体にも結合し、界面活性剤処理・キレート剤処理・有機溶媒処理にも耐性であった。莢膜多糖で処理した莢膜欠損株は、野生株と同様に樹状細胞やマクロファージによる貪食を回避し、樹状細胞から産生されるサイトカイン量も有意に減少した。同様の実験を *C. albicans* や *A. fumigatus* にて実施したが、莢膜多糖の処理では貪食反応やサイトカイン産生は抑制されなかった。このことから、莢膜多糖は、*C. gattii* の抗原を被覆することで、免疫の初期応答を回避することが推察された。  
[上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、大谷 淑子・清水公徳 (東京理科大 基礎工学部)、宮崎義継]

##### (2) 高病原性クリプトコックス属の莢膜多糖と免疫応答に関する検討

致命的感染症を起こす *C. gattii* が報告されているが、高病原性の原因はのひとつとして高病原性株の

莢膜多糖は樹状細胞に対する炎症性サイトカイン産生誘導能が低いことを明らかにしてきた。莢膜多糖の化学構造を比較した結果、高病原性株の莢膜多糖は化学修飾基が異なることをみいだした。

[浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹、深澤秀輔、宮崎義継]

##### (3) マクロライド系薬による高病原性クリプトコックス症の病原性制御に関する研究

Clarithromycin (CAM)の*C. gattii*に対する病原性抑制効果について検討した。CAMと共培養した高病原性*C. gattii*では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>やβ-defensinに対する感受性が亢進し、好中球殺菌に対する抵抗性も低下した。さらにCAM処理により莢膜が菲薄化したことから莢膜生成の過程に作用する可能性が示唆された。

[中村茂樹、壇辻百合香、名木 稔、梅山 隆、山越智、宮崎義継]

##### (4) 高病原性クリプトコックス脳髄膜炎に対する IFN-γ 補充療法の有効性に関する検討

クリプトコックス脳髄膜炎マウスモデルを作成し、高病原性 *C. gattii* 及び *C. neoformans* の IFN-γ 補充療法に対する反応を比較した。*C. neoformans* では生存率が有意に改善した *C. gattii* では IFN-γ 補充療法の有効性を認めず、菌種により免疫機構の役割が異なることが示唆された。

[壇辻百合香、中村茂樹、名木 稔、梅山 隆、山越智、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

##### 2. アスペルギルス症に関する研究

##### (1) *Aspergillus fumigatus* 菌体外タンパク質に対する新規抗体の作製

これまでに、血液を対象とした新規アスペルギルス症診断薬の作成を目的として複数サンドイッチ ELISA系を構築したが、臨床検体に対して感度において問題があった。得られた抗体の質が問題となったため、以下の 2 つの方法で新しく抗体作製を行った。

①これまでより多くの抗体をスクリーニングするために、

## 真菌部

ヒト抗体ファージライブラリーに対して、動物細胞で作製した各種リコンビナントタンパク質を用いて、パニングによる濃縮、ELISA によるスクリーニングを行い、最終的に Y1 蛋白質 7 種類の抗体価の高い抗体を得ることができた。

②ネイティブなタンパク質に対する抗体の作製のために、DNA 免疫を行い、野生株および目的タンパク質の遺伝子欠損株菌の培養上清、あるいは大腸菌で作製した組換え体タンパク質を用いてハイブリドーマのスクリーニングを行った。

[高塚翔吾、山越 智、小野 健一郎(医学生物学研究所)、橋本ゆき、犬飼達也、梅山 隆、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

### (2) *A. fumigatus* 分泌タンパク質遺伝子欠損株の血清応答

昨年度、複数の分泌タンパク質遺伝子の解析から、血清中での生育およびバイオフィーム形成の低下がマウスモデルでの病原性の低下につながる可能性が示唆された。そこで、それら分泌タンパク質の中でもっとも血清の影響を受けた B11b について解析を行った。B11b は、血清を含む液体培養において血清により遺伝子の発現が促進され、タンパク質の量が増えることが判明した。その遺伝子欠損株は、血清存在下で生育できないことから、B11b タンパク質の発現量の増加が、血清中での生育を可能にすることが考えられた。

B11b タンパク質が、分泌タンパク質であることから、遺伝子欠損株の血清存在下での培養において、培地に大腸菌で作製した組換え体タンパク質を  $\mu\text{g/ml}$  オーダーで加えたが、生育を回復できなかった。また、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体を複数作製しているのでその中に、B11b の機能を中和し、野生株の血清存在下での生育を阻害するものがないか検討したが、そのような抗体は見つからなかった。

[犬飼達也、山越 智、橋本ゆき、梅山 隆、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

### (3) *A. fumigatus* の分泌小胞に関する研究

*A. fumigatus* の分泌小胞を同定する目的で、いくつかの臨床株を用い、培地、精製方法を検討して、電子顕微鏡で菌体から分泌されたと考えられる小胞を見つけた。さらにその画分からタンパク質、RNA の調整を行った。

山越 智、片野 晴隆(感染病理部)、黒田 誠(病原体ゲノム解析研究センター)、橋本ゆき、梅山 隆、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

### (4) *A. fumigatus* の増殖制御とバイオフィームの研究

*Aspergillus fumigatus* の治療抵抗性の因子に、ヒト体内で慢性的に定着・増殖し、薬剤抵抗性を示す理由のひとつと推測されるバイオフィーム形成が示唆されている。本菌のバイオフィーム形成は、宿主の血清成分に応答して亢進することが知られているがメカニズムは未解明である。このメカニズムの手がかりを得るために、血清存在下で菌糸生育が低下する分泌蛋白 B11b 遺伝子破壊株を用いて、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。血清存在下で、親株で 2 倍以上発現量が上昇する 543 遺伝子のうち、破壊株で変化がない、もしくは減少する遺伝子は 111 種類あった。現在、これらの候補遺伝子の破壊株を作製し、血清応答との関連性を検討している。

[犬飼達也、梅山 隆、宇田晶彦(獣医科学部)、山越 智、中村茂樹、名木 稔、宮崎義継]

### (5) *A. fumigatus* への Cas9/CRISPR ゲノム編集の応用

*A. fumigatus* などの糸状菌において、病原性解明のための遺伝子欠損株の作製を容易にするために、ゲノム編集技術として近年注目されている Cas9/CRISPR を本菌に応用した。アスペルギルス大腸菌シャトルベクター-pPTRII を基本骨格として、*gpdA* プロモーター制御下で Cas9 タンパク質を発現し、*SNR52* プロモーター制御下で guide RNA を転写するプラスミドを構築した。分生子の色素生産に関わる *pksP* を標的として、新しく構築したベクターを適用したところ、10-20%のコロニーが白色となり、*pksP*

## 真菌部

遺伝子の標的配列周辺に欠失や挿入変異が確認されたことから、本ベクターがゲノム編集ツールとして使用可能であることが示された。

[梅山 隆、犬飼達也、山越 智、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

### 3. カンジダ症に関する研究

(1) *C. glabrata* におけるミトコンドリア選択的オートファジーと病原性との関連

*C. glabrata* の生息する宿主体内環境には多量の鉄結合タンパク質が存在し、菌が利用することのできる遊離鉄の濃度は極めて低い。鉄欠乏応答機構が宿主体内での生育や病原性に重要であるとの仮説の基、網羅的遺伝子発現解析を行った結果、*C. glabrata* では鉄欠乏条件においてマイトファジーに必須な ATG32 の発現量が増加することがわかった。鉄欠乏環境での生育や病原性におけるマイトファジーの役割を解明することを目的として研究を行った。これまでの研究から、*C. glabrata* のマイトファジーは鉄欠乏条件で強く誘導されること、ミトコンドリア外膜に局在する Atg32 が必須であること、ATG32 の遺伝子破壊株ではミトコンドリア機能の低下、鉄欠乏環境下での短命化、病原性の低下がおこることを明らかにした。*C. glabrata* と遺伝的に近縁な出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の場合、マイトファジー活性は ATG32 の発現量によって調節されていると考えられている。平成 28 年度は、*C. glabrata* の鉄欠乏条件におけるマイトファジー活性調節機構の解明を目的に、ATG32 発現調節機構について解析を行った。PCR により ATG32 ORF の上流領域を様々な長さで作製し、ルシフェラーゼ遺伝子の 5'末端に付加したプラスミドを作製した。それらのプラスミドを *C. glabrata* に導入し、レポーターアッセイを行った結果、以下のことが明らかになった。① ATG32 ORF 上流 440-500bp の領域は鉄欠乏に応答して転写を活性化する。② ATG32 ORF 上流 500-540bp の領域は鉄欠乏の有無に関わらず、転写を活性化する。③ ATG32 ORF 上流 234bp に位置する ATATT を欠失した場合、鉄欠乏の有無に関わらず転

写が活性化する。この領域には転写抑制因子が結合している可能性が示唆された。

[名木 稔、田辺公一(龍谷大・農学部)、山越 智、梅山 隆、中村茂樹、宮崎義継]

(2) *Candida* 属の粘膜定着が *Staphylococcus aureus* による菌血症発症機構に及ぼす影響に関する研究

カンジダ属はマイコバイオームを形成する主要な真菌である。一方、*S. aureus* は血流感染症の原因菌として 2 番目に多く、侵入門戸不明な症例も少なからず存在する。いずれの病原体も粘膜面に常在するが感染症発症においてどのような相互関係を有しているかは不明である。*C. albicans* 培養上清で前処理した Caco-2 細胞に *S. aureus* を接種した結果、Caco-2 細胞を通過する *S. aureus* 菌数は有意に増加した。さらに、Tight junction 構成タンパクである Occludin, Claudin, Zo-1 の発現量を免疫蛍光染色および定量 RT-PCR で解析した結果、カンジダ培養上清処理群で有意な低下が認められた。この結果より、カンジダ属の粘膜定着が *S. aureus* の菌血症を促進している可能性が示唆され、現在、詳細なメカニズムの解析を進めている。

[中村茂樹、壇辻百合香、金蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、宮崎義継]

(3)カンジダ眼内炎の病態解析

カンジダ眼内炎はカンジダ血症の重大な合併症で、カンジダ血症の 10-15% に合併する。Non-*albicans Candida* に比べて、*Candida albicans* の眼内炎が多いがその理由や病態は明らかになっていない。マウスに *C. albicans* または non-*albicans Candida* を感染させ、眼内の真菌数及び炎症性細胞の集積を解析した。Non-*albicans Candida* に比べて、*C. albicans* 感染マウスでは眼内の真菌数及び炎症性細胞の集積が多く検出される傾向を認めた。構築したカンジダ眼内炎マウスモデルは病態の解析に有用と考えられる。[阿部雅広、金城雄樹、高塚翔吾、上野圭吾、澁谷和俊(東邦大学医学部)、宮崎義継]

## 真菌部

### II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

#### 1. *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチンが誘導する新規メモリーT細胞とその感染防御効果

我々は高病原性 *Cryptococcus gattii* (Cg) に対する樹状細胞 (DC) ワクチンを開発し、このワクチンが感染制御に有効であることを示した (Ueno *et al.*, *Infect Immunol*, 2015)。しかしながら、DC ワクチンが誘導する記憶免疫やその感染制御作用については不明であった。平成 27 年度の解析では、DC ワクチンによる感染制御効果に持続性があることを示し、DC ワクチン投与群では肺常在性記憶型 CD4+ T 細胞 (lung CD4 TRM) の増加を認めた。平成 28 年度は、lung CD4 TRM の性状解析を行った。その結果、lung CD4 TRM は、特殊なマーカープロファイルを示し、既存の集団とは異なる新規のメモリーTh17 細胞 (lung TRM17) であることが明らかになった。またこの集団は、免疫抑制剤の FTY720 では枯渇せず血管内染色陰性の集団であることから、循環性 T 細胞でないことも裏付けられた。DC ワクチンの感染制御効果が lung TRM17 に依存するかを検証するために、感染実験を実施したところ、IL-17 欠損マウスでは感染制御効果が有意に減弱したものの、FTY720 投与群では、DC ワクチンによる感染制御効果は消失しなかった。このことから、lung TRM17 が DC ワクチンの感染制御効果に関与することが示唆された。

[上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、高塚翔吾、大谷淑子・清水公徳 (東京理科大 基礎工学部)、宮崎義継]

#### 2. 好中球に発現する LMIR3 の機能解析

LMIR3 (leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3) は好中球の細胞表面に発現するが、その機能は不明である。平成 27 年度までに、LMIR3 欠損好中球において、*P. aeruginosa* や *C. albicans* に対する

殺菌活性が有意に亢進することを示し、一次顆粒などの顆粒成分が増加する可能性を明らかにした。平成 28 年は、LMIR3 が一次顆粒特異的タンパク質の発現に与える影響を検証した。その結果、LMIR3 欠損好中球では、一次顆粒特異的膜タンパク質の発現が有意に増加し、一次顆粒に含まれる抗菌タンパク質の細胞外放出量も有意に増加した。一方で、二次顆粒や三次顆粒で発現する膜タンパク質については、LMIR3 欠損の影響を受けなかった。これらの結果から、LMIR3 が一次顆粒の制御因子であることが推察された。

[上野圭吾、金城雄樹、北浦次郎・伊沢久未 (順天堂大学大学院医学研究科)、宮崎義継]

#### 3. 新規抗真菌薬の開発研究

カンジダ属菌などによっておこる深在性真菌感染症は、積極的な抗真菌薬治療においても致死率が高いことが問題となる。抗真菌薬の種類が限られていることが要因の一つであることから、新規抗真菌薬の開発が求められている。本研究では、新規抗真菌薬の候補として、S-ニトロソ化蛋白に着目し、カンジダ属 4 菌種及びクリプトコックス属 2 菌種に対する薬剤感受性試験を行った。標準的試験法である CLSI 法に準じて解析を行ったところ、S-ニトロソ化蛋白は解析した 6 菌種全てに対して、抗真菌活性を示した。S-ニトロソ化蛋白の処理により *Candida albicans* は細胞内の活性酸素の発現が増加し、ミトコンドリア膜電位の低下を認めた。このことから、S-ニトロソ化蛋白は真菌に置いて活性酸素産生を増加することにより、抗真菌作用をもたらしていることが示唆された。

[金城雄樹、酒井 純、阿部雅広、仲原真貴子、上野圭吾、異島 優・丸山 徹 (熊本大学薬学部)、宮崎義継]

#### 4. 肺炎を予防する新規ワクチンの開発研究

肺炎は日本人の死因で 3 番目に多い。肺炎球菌はその起炎菌として頻度が高く、小児における髄膜炎などの侵襲性感染症の起炎菌としても重要である。

## 真菌部

本研究では新規の肺炎球菌ワクチン開発を目指した基礎的検討を行っている。これまでに肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンを接種したマウスでは、血中に抗原特異的 IgG 抗体価の上昇を認め、現行ワクチンに含まれない非ワクチン血清型の菌株に対しても感染防御効果を認めることを明らかにした。今年度は、本ワクチン接種により、リンパ節にて CXCR5 分子を発現する濾胞性ヘルパーNKT 細胞という特殊な細胞集団が誘導されること、NKT 欠損マウスでは高親和性 IgG 抗体を産生する胚中心 B 細胞の誘導を認めないことから、NKT 細胞が肺炎球菌感染防御に重要な抗体の産生誘導に重要な役割を担う可能性が示唆された。[高塚翔吾、金城雄樹、仲原真貴子、阿部雅広、酒井 純、上野圭吾、浦井 誠、小野寺大志・高橋宜聖(免疫部)、朴 貞玉 (阪大微生物研究会)、明田幸宏 (大阪大学微生物病研究所)、大石和徳(感染症疫学センター)、宮崎義継]

### 5. 侵襲性感染症起炎菌の蛋白抗原の解析

肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症の病態を明らかにするうえで肺炎球菌の菌学的解析は重要である。本研究では、全ての肺炎球菌に認められ、病原性因子としても重要な pneumococcal surface protein A (PspA)蛋白の clade 解析を行った。成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した 715 株の PspA 蛋白の型を決定した。小児用肺炎球菌ワクチンの定期接種により、成人においても血清型置換が明らかになっているが、血清型置換に伴い、PspA 蛋白の型にも変化が生じていることが示唆された。

[金城雄樹、常 彬・大西 真 (細菌第一部)、大石和徳 (感染症疫学センター)、宮崎義継]

### 6. *Aspergillus fumigatus* が誘導するアレルギー応答メカニズムに関する解析

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は主に喘息患者の気道に *Aspergillus*

*fumigatus* (*A.fumigatus*) がコロニー化することで発症する。その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多く残されているが、宿主内でアスペルギルス抗原に対する IgE 抗体が産生されることでアレルギー応答が誘発されると考えられている。これまでの生理条件下での実験結果として *A. fumigatus* 可溶化抗原を接種した後、*A. fumigatus* を感染させ 4 週間後に FCM 解析によってマウスの肺胞洗浄液中に含まれる免疫系細胞を確認したところ、IgE 産生に関与すると考えられる胚中心 B 細胞 (GC-B) や濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh) が誘導されており、気管支関連リンパ組織 (induced bronchus-associated lymphoid tissue : iBALT) に胚中心反応が誘導され、長期に維持されていることが示唆される結果が得られた。

[高塚翔吾、金城雄樹、宮崎義継]

### 7. サイトカイン LECT2 の *Aspergillus fumigatus*

感染における生体防御に関する研究

昨年度までに、サイトカイン LECT2 が *A. fumigatus* 肺感染において、菌体排除に関与することが LECT2 遺伝子欠損マウスの解析により判明し、サイトカインの産生を調べることで LECT2 が肺胞マクロファージの機能に関わることを示唆された。そこで本年度は、マウスから肺胞マクロファージを初めとする様々なマクロファージを調整し、in vitro での LECT2 の作用を検討した。

[山越 智、橋本ゆき、上野圭吾、浦井 誠、梅山 隆、名木 稔、中村茂樹、金城雄樹、宮崎義継]

### 8. 二次性肺炎球菌性肺炎の重症化に重要な菌側因子の解明

インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎は致死率が高く重要な合併症であるが、その発症機構、特に菌側因子はほとんど解明されていない。肺炎球菌の病原因子欠損株を用いた感染実験において、ピルビン酸代謝酵素の重要性を明らかにした。現在、詳細なメカニズムについて解析を進めている。

## 真菌部

[中村茂樹、壇辻百合香、金蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、宮崎義継]

### 9. 緑膿菌性肺炎の病態における腸内細菌叢の役割に関する研究

近年、Microbiome 研究は飛躍的進歩をとげ、腸内細菌叢と全身免疫に対する重要性についても明らかになりつつある。緑膿菌は院内感染症の主要病原体であるが、多剤耐性化のリスクが高く、治療開始時より数種類の抗菌薬併用が実施されることも少なくない。その結果、腸内細菌叢の破綻が生じ、緑膿菌感染症の予後を悪化させる臨床研究も認められている。その科学的解明を行うため、腸内細菌叢欠損マウスに対し緑膿菌性肺炎を発症させたところ、有意に生存率が低下しており、肺胞マクロファージの機能不全を来していることが分かった。プロバイオティクスの重要性も含め、現在詳細なメカニズムについて解析を進めている。

[中村茂樹、壇辻百合香、金蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、宮崎義継]

### III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

#### 1. 感染症治療薬開発に関する研究

##### (1) 次世代シーケンサーを用いた放線菌プロモーターの検索

感染症治療薬の開発において極めて重要な役割を担う放線菌株のプロモーター配列を網羅的に調査するために、ストレプトマイシン生産菌である *Streptomyces griseus* から抽出した RNA を次世代シーケンサーを用いて解析した。RNA 処理法の改良により、rRNA を殆ど含まない約 450 万リードを得ることができ、bowtie2 によるマッピングの結果、約 3,000 か所の転写開始点を見出した。

[石川 淳]

##### (2) 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発

感染症治療薬のリードとなる生物活性物質の生

合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール (2ndFind, <http://biosyn.nih.gov/2ndfind/>) を前年度に引き続き運用した。年度内に国内外から 22,902 回の利用があり、前年度より 22%増加した。

[石川 淳]

##### (3) キャンディン系抗真菌化合物の生合成

キャンディン系抗真菌化合物の生合成を明らかにするために、ゲノム情報を用いた生合成遺伝子の探索や遺伝子破壊株を用いた解析を行い、キャンディン系抗真菌化合物の構造に含まれる 3-hydroxy-4-methylproline および 4-hydroxyproline のピロリジン骨格の 3 位、4 位に関しては、2-oxoglutarate-dependent oxygenase によって水酸化されることを破壊株等の解析によって明らかにした。また、生産培地の基材中には、4-hydroxyproline が含まれており、培地からも生合成経路に供給されていることが判明した。

[星野泰隆、石川 淳]

##### (4) ノカルジア属放線菌のシデロフォア

シデロフォアは、細菌が外界（鉄濃度の低い環境：生体内等）から鉄を獲得し、利用するために生産するキレート化合物であり、病原菌においては病原因子とも言われている。そこで、病原性放線菌ノカルジアにおいて、培養細胞へ感染時のシデロフォアの生産性の確認を行った。結果、いくつかの種において、マウスマクロファージ様株化細胞 J774.1 に感染後にシデロフォアの生産が確認された。したがって、ノカルジアのシデロフォアは、ノカルジアの宿主感染に関与している可能性が示された。

[星野泰隆、石川 淳]

#### 2. 薬剤耐性機構に関する研究

## 真菌部

### (1) *Aspergillus* のアゾール耐性メカニズムの解明

*Aspergillus* 属の主なアゾール耐性の原因は CYP51 の変異であるが、この変異がないアゾール耐性株が臨床から分離されている。したがって、CYP51 の変異以外の分子の関与を明らかにするために、CYP51 に耐性の変異がない分離株を用いて、CYP51 の変異以外のアゾール耐性に関与する分子の探索を行った結果、アゾール耐性に関与する領域を明らかにした。また、この分離株におけるステロール分析を行った結果、アゾール添加によってエルゴステロールの蓄積量の低下が認められた。アゾール感受性株と同様に CYP51 の関与するエルゴステロールの生合成が阻害されていることが判明した。

[星野泰隆]

### (2) カンジダ薬剤耐性メカニズムとしてのステロール合成・代謝に関連する研究

*Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込みは、嫌気条件や鉄欠乏条件などステロール生合成が阻害される条件において活性化するが、通常の好気条件では強く抑制されることが報告されている。ところが一部の臨床分離株では、好気条件においてもステロール取り込みが恒常的に活性化していることが明らかとなった。好気条件ではステロールを取り込まない臨床分離株 (L999 株) と同一患者から経時的に分離された好気条件でもステロールを取り込む臨床分離株 (73246 株) を用い、薬剤耐性におけるステロール取り込みの役割を調べた。コレステロール添加培地におけるフルコナゾールおよびアムホテリシン B の感受性を比較したところ、L999 株では両薬剤共にコレステロール添加の影響はなかったが、73246 株では両薬剤ともコレステロール添加によって感受性が顕著に低下し、ステロール取り込みが抗真菌薬耐性化に関与していることが示唆された。

[名木 稔、田辺公一(龍谷大・農学部)、中山浩伸(鈴鹿医療科学大・薬学部)、山越 智、梅山 隆、中村茂樹、宮崎義継]

### IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用に関する研究 プロテインキナーゼ阻害物質の検定

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動において、プロテインキナーゼ阻害の検定(II)を担当した。前年度に引き続き、NRK 細胞を PDGF で刺激し、活性化される PDGF レセプターチロシンキナーゼおよび主要な細胞内シグナル伝達経路に対する阻害効果をウエスタンブロットにより検出する系(アッセイ系 1)、HEK293T 細胞に 4 種のチロシンキナーゼ(ALK、IGF-1R、RET、TRKA)を一過性に発現させて、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する系(アッセイ系 2)を用い化合物評価を行った。

[福山まり、旦 慎吾・矢守隆夫(癌研)、深澤秀輔]

### レファレンス業務

医療機関や研究機関、自治体、他省庁などからの要請にもとづき、真菌感染症の診断、真菌に関する調査、真菌症に関する相談業務などを行った。平成 28

年度は、真菌症疑いならびに診断困難例等の臨床検体からの真菌検出、血清診断、培養真菌の同定不能例における菌種同定依頼など計 60 件(菌株数:45 件、臨床検体数:60 件、環境検体数:2 件、核酸検体数:6 件、パラフィン検体数:13 件、抗真菌薬感受性試験依頼数:27 件)、ならびに行政検査 9 件の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法 4 類疾患の対象となるコクシジオイデス症の病原体 *Coccidioides immitis* は検出されず、感染症法 5 類全数把握疾患の対象となる播種性クリプトコックス症の病原体 *Cryptococcus neoformans* を検出したのは 5 件、*Cryptococcus gattii* を検出したのは 1 件であった。



## 真菌部

[梅山 隆、中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、山越智、橋本ゆき、名木 稔、星野泰隆、浦井 誠、高塚翔吾、上野圭吾、金城雄樹、宮崎義継]

### 品質管理に関する業務

収去検査による抗生物質医薬品の力価試験  
平成 28 年度の医薬品等一斉監視指導・収去検査（後発医薬品品質確保対策）においては、抗生物質医薬品 48 ロット（クラリスロマイシン錠 50mg 17 ロット、クラリスロマイシン錠 200mg 19 ロット、シロップ用クラリスロマイシン 12 ロット）について力価試験を担当し、日本薬局方及び日本薬局方外医薬品規格の各条収載の液体クロマトグラフィー法に準拠した定量法に力価を測定した。その結果、シロップ用クラリスロマイシン2製品が規格を満たさず、「不適合」と判定された。  
[深澤秀輔、福山まり、浦井 誠、石川淳、星野泰隆、宮崎義継]

### 国際協力関係業務

ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) ならびにチェンマイ大学とヒストプラズマ症、クリプトコックス症およびカンジダ症の診断法と疫学調査に関する技術協力を実施した。NIHE の研究員および Vietnam Military medical university の研究者を 1 名ずつ招へいし、真菌同定および抗真菌薬感受性試験に関する研修会を行った。

[名木 稔、宮崎義継]

### 発表業績一覧

#### I. 誌上発表

##### 1. 欧文発表

- 1) Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Ueno K, Yamagoe S, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Iron-depletion promotes mitophagy to maintain

mitochondrial integrity in pathogenic yeast *Candida glabrata*. *Autophagy*. 2;12(8):1259-71. 2016

- 2) Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, Fukudome K, Oshima K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes host defense against chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Infect Immun*. 84(7):1986-93, 2016.
- 3) Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Successful Treatment of aspergillus empyema using open window thoracostomy salvage treatment and the local administration of an antifungal agent. *Intern Med*. 55(15):2093-9, 2016.
- 4) Takeda K, Imamura Y, Takazono T, Yoshida M, Ide S, Hirano K, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Tsukamoto M, Miyazaki T, Tashiro T, Kohno S, Yanagihara K, Izumikawa K. The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria. *Med Mycol*. 54;120-7:2016.
- 5) Nishikawa H, Miyazaki T, Nakayama H, Minematsu A, Yamauchi S, Yamashita K, Takazono T, Shimamura S, Nakamura S, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Roles of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase in the oxidative stress response of *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*. 16(5):2016.
- 6) Hashimoto J, Shin-ya K, Komatsu M, Ikeda H, Kuroda M, Sekizuka T, Ishikawa J, Hamano Y. tRNA-dependent aminoacylation of an amino-sugar intermediate in the biosynthesis of a streptothricin-related antibiotic. *Appl. Environ. Microbiol*. 82:3640-3648, 2016.

- 7) Kawarai T, Narisawa N, Yoneda S, Tsutsumi Y, Ishikawa J, Hoshino Y, Senpuku H. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation using extracts from Assam tea compared to green tea. Arch. Oral. Biol. 68:73-82, 2016.
- 8) Yo A, Yamamoto M, Nakayama T, Ishikawa J, Makimura K. Detection and identification of *Trichophyton tonsurans* from clinical isolates and hairbrush samples by loop-mediated isothermal amplification system. J. Dermatol. 43:1037-1043, 2016.
- 9) Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, Asano A, Okumura A, Yamagoe S, Tanokura M. Crystal Structure of Human Leukocyte Cell-derived Chemotaxin 2 (LECT2) Reveals a Mechanistic Basis of Functional Evolution in a Mammalian Protein with an M23 Metalloendopeptidase Fold. J Biol Chem. 291(33):17133-42, 2016
- 10) Okumura A, Unoki-Kubota H, Yoshida-Hata N, Yamamoto-Honda R, Yamashita S, Iwata M, Tobe K, Kajio H, Noda M, Katai N, Yamagoe S, Kaburagi Y. Reduced serum level of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with the presence of diabetic retinopathy. Clin Chim Acta. 463:145-149, 2016
- 11) Yoshida M, Takazono T, Tashiro M, Saijo T, Morinaga Y, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Sawai T, Nishino T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S. Recurrent *Streptococcus agalactiae* Toxic Shock Syndrome triggered by a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. Intern Med. 55(21);3211-3214, 2016
- 12) Hirayama T, Takazono T, Horai Y, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Yanagihara K, Kawakami A, Kohno S. Pulmonary Nocardiosis Caused by *Nocardia concava* with a Literature Review. Intern Med. 55(9):1213-7, 2016.
- 13) Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Efficacy of High-Dose Meropenem (6 g/day) in the Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 61(1) : e02056-16. 2017.
- 14) Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hattori N, Kohno N, Kohno S, Mukae H. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. J Infect Chemother. S1341-321X(16)30262-8.2016.
- 15) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, Ohno H, Miyazaki Y, Abe M, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 61(4). pii: e01791-16. 2016.
- 16) Higashi Y, Nakamura S, Ashizawa N, Oshima K, Tanaka A, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Pulmonary Actinomycosis Mimicking Pulmonary Aspergilloma and a Brief Review of the Literature. Intern Med. 56(4):449-453.2017.

2. 和文発表

- 1) 中村茂樹、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、迎寛、河野茂。宿主免疫を考慮した呼

吸器感染症の新治療戦略 -マクロライド系薬と Toll 様受容体アゴニストの抗感染症作用に着目して-. The Japanese Journal of Antibiotics. 69(2):91-100, 2016 年.

- 2) 中村茂樹、宮崎義継. 真菌の種類・性質そもそも真菌（カビ）とはどのような病原体か. 感染対策 ICT ジャーナル. 11(2):97-101, 2016.
- 3) 中村茂樹、上野圭吾、宮崎義継. クリプトコックス症の菌種による病態の違いと治療戦略. 化学療法の領域. 32(7):90-97, 2016.
- 4) 中村茂樹. 感染症；現状の問題点と未来への展望 インフルエンザと肺炎球菌の重複感染. 臨床と微生物. 43(5):80-84, 2016 年.
- 5) 中村茂樹、宮崎義継. 難治性呼吸器感染症の病態解明と抗菌薬のみに依存しない新規治療戦略の開発. 化学療法の領域. 32(9):126-134, 2016 年.
- 6) 宮崎義継、中村茂樹、壇辻百合香、福田恵子、梅山 隆、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹. クリプトコックス症の診断と治療. 呼吸器内科. 30(3):204-206, 2016 年.
- 7) 中村茂樹. インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎の重症化メカニズム. 感染症. 47(1):22-31, 2016 年.
- 8) 中村茂樹、壇辻百合香、宮崎義継. カンジダ症、アスペルギルス症、接合菌症. 臨床と微生物. 44(1):45-50, 2016 年.
- 9) 中村茂樹、宮崎義継. 肺クリプトコックス症. 呼吸器疾患:CRP アプローチ., pp77-80, 2016 年.
- 10) 中村茂樹. 自然免疫賦活による難治性呼吸器感染症の制御. 最新医学. 71(10):104-111, 2016 年.
- 11) 中村茂樹. 肺炎球菌感染症の病態と新規予防法の開発—マクロライドと Toll 様受

容体作動薬の可能性—. Progress in medicine. 36(11):101-109, 2016.

## II. 学 会 発 表

### 1. 国際学会

- 1) Oishi K, Kinjo Y, Akeda Y, Chang B, Piao Z, Miyatake H, Ikuta K. The fusion pneumococcal surface protein A (PspA) proteins comprising PspA families 1 and 2 with broad range of cross-reactivity with clinical isolates. 10th international symposium on pneumococci & pneumococcal diseases. June 26-30. Glasgow, United Kingdom, 2016.
- 2) Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Ueno K, Yamagoe S, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Iron-depletion promotes mitophagy in pathogenic yeast *Candida glabrata*. 14th International Congress of Yeasts. September 11-15, 2016, Hyogo, Japan.
- 3) Miyazaki Y, Nakamura S, Ikeda-Dantsuji Y, Inukai T, Nagi M, Umeyama T, Yamagoe S. Macrolide inhibits the capsule formation of highly virulent *Cryptococcus gattii* and enhances the sensitivity for host innate immunity and antifungal agents. 10th International Conference on Cryptococcus and Cryptococcosis. FOZ DO IGUAÇU, Brazil, 2017.

### 2. 国内学会等

- 1) 名木 稔、田辺公一、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. 鉄欠乏条件において誘導される *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）が病原性に及ぼす影響. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4 月 15-16 日、2016 年、仙台.
- 2) 金城雄樹、酒井 純、浦井 誠、上野圭吾、金子幸弘、朴 貞玉、明田幸宏、前崎繁文、

## 真菌部

- 二木芳人、川上和義、大石和徳、宮崎義継、肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンによる感染防御効果の免疫学的解析。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4月 15-16 日、2016 年、仙台。
- 3) 上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、金子幸弘、亀井克彦、大野秀明、二木芳人、澁谷和俊、宮崎義継。肺クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチン：感染制御効果の持続性に関する検討-。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4月 15-16 日、2016 年、仙台。
- 4) 中村茂樹。感染免疫から考える呼吸器感染症の発症・重症化のメカニズムとその制御ー肺炎球菌感染症を中心にー。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4月 15-16 日、2016 年、仙台。
- 5) 中村茂樹。マクロライド療法の今後の展開。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4月 15-16 日、2016 年、仙台。
- 6) 中村茂樹、名木 稔、梅山 隆、山越 智、砂川富正、大野秀明、大石和徳、宮崎義継。播種性クリプトコックス症の発生動向調査。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、4月 15-16 日、2016 年、仙台。
- 7) 中村茂樹。深在性真菌症診断の実際と菌種同定の重要性。第 22 回真菌症フォーラム、5月 21 日、2016 年、東京。
- 8) 名木 稔、田辺公一、犬飼達也、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継。*Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込みが抗真菌薬感受性、病原性に及ぼす影響。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 9) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、中村茂樹、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継。*Aspergillus fumigatus* のバイオフィルム形成と抗真菌薬感受性に関する真菌側因子の制御に向けた検討。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 10) 金子幸弘、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継。シクロオキシゲナーゼ阻害剤との併用による *Candida albicans* のアゾール感受性低下メカニズムに関する検討。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 11) 梅山 隆、石川 淳、壇辻百合香、犬飼達也、中村茂樹、山越 智、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継。次世代シーケンサーを用いた *Aspergillus fumigatus* 近縁種の網羅的ゲノム解析による抗真菌薬耐性の原因解明。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 12) 中村茂樹、宮崎泰可、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、迎 寛、河野 茂。インフルエンザウイルス感染症ハイリスク群におけるペラミビルおよびオセルタミビルの臨床効果～多施設共同無作為比較試験～。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 13) 中村茂樹。MRSA 感染症の現状と課題。第 64 回日本化学療法学会総会、6月 9-11 日、2016 年、神戸。
- 14) 浦井 誠、金子幸弘、上野圭吾、大久保陽一郎、相澤朋子、深澤秀輔、杉田 隆、大野秀明、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継。高病原性 *Cryptococcus gattii* は荚膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する。第 37 回関東医真菌懇話会、6月 18 日、2016 年、東京。
- 15) 上野圭吾、浦井 誠、栃木直文、篠崎 稔、高塚翔吾、澁谷和俊、宮崎義継、金城雄樹。病原性真菌 *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチン-ワクチンが誘導する肺常在性 CD4+記憶型 T 細胞は感染制御に寄与するか？-。第 27 回 日本生体防御学会総会、7

## 真菌部

- 月 7-9 日、2016 年、福岡。
- 16) 仲原真貴子、大河内香代、高塚翔吾、水口裕紀、酒井 純、浦井 誠、井澤由衣奈、上野圭吾、相内 章、鈴木忠樹、川上和義、竹山春子、長谷川秀樹、宮崎義継、大石和徳、金城雄樹。肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンによる感染防御効果の解析～インフルエンザ続発性肺炎球菌感染に対する防御効果も含めて～。第 27 回 日本生体防御学会総会、7 月 7-9 日、2016 年、福岡。
- 17) 中村茂樹、壇辻百合香、名木 稔、梅山 隆、山越 智、宮崎義継。クラリスロマイシンによる高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜形成抑制作用。第 23 回マクロライド新作用研究会、7 月 29 日、2016 年、東京。
- 18) 金子幸弘、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹、大久保陽一郎、澁谷和俊、杉田 隆、大野秀明、宮崎義継。*Cryptococcus gattii* の免疫からの回避に関する分子機構。第 3 回日本医真菌学会関西支部深在性真菌症研究会、9 月 10 日、2016 年、大阪。
- 19) 梅山 隆、林 悠太、中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、下坂寿希、犬飼達也、名木 稔、山越 智、小川賢二、宮崎義継。1 施設から短期間に分離されたアスペルギルス属 52 株の分子疫学的解析、9 月 3 日、2016 年、東京。
- 20) 中村茂樹。深在性真菌症の最近の話題。第 28 回水戸呼吸器真菌症懇談会、9 月 29 日、2016 年、水戸。
- 21) 梅山 隆、犬飼達也、山越 智、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継。今話題のアスペルギルス基礎研究は？第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 22) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、青山俊弘、中山浩伸、名木 稔、田辺公一、中村茂樹、宮崎義継。*Aspergillus fumigatus* の血清存在下における菌糸生育に関連する因子の同定。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 23) 浦井 誠、上野圭吾、金子幸弘、大久保陽一郎、杉田 隆、大野秀明、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継。高病原性 *Cryptococcus gattii* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 24) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継。*Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）が病原性に及ぼす影響。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 25) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継。*Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジーと病原性。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 26) 上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、栃木直文、篠崎 稔、清水公德、亀井克彦、大野秀明、二木 芳人、澁谷和俊、宮崎義継。肺常在性記憶型 T 細胞は高病原性クリプトコックス症の感染制御に寄与するか？。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 27) 壇辻百合香、中村茂樹、大野秀明、犬飼達也、梅山 隆、上野圭吾、名木 稔、山越 智、金城雄樹、澁谷和俊、宮崎義継。*Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* 脳髄膜炎に対する IFN- $\gamma$  の有効性解析。第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京。
- 28) 中村茂樹。真菌検査の実際と課題。第 240 回 ICD 講習会、10 月 2 日、2016 年、東京。
- 29) 宮田順之、宮島真希子、坂本洋平、天野雄

## 真菌部

- 一郎、吉村幸浩、立川夏夫、宮崎義継、梅山 隆、長期 CV ポート留置下で *Fusarium fujikuroi* species complex による菌血症をきたした一例。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 30) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、中村茂樹、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継。 *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィルム形成に関する真菌側因子の制御に向けた検討。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 31) 梅山 隆、壇辻百合香、犬飼達也、中村茂樹、山越 智、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継。 *Aspergillus fumigatus* 隠蔽種の NGS 解析による抗真菌薬耐性の原因解明。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 32) 上野圭吾、金城雄樹、二木芳人、宮崎義継。高病原性クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチンは、長寿命の肺常在性記憶型 T 細胞を誘導する。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 33) 中村茂樹、壇辻百合香、犬飼達也、名木 稔、梅山 隆、山越 智、宮崎義継。マクロライド系薬による真菌感染症制御の可能性～高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜形成抑制作用に関する検討～。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 34) 中村茂樹。肺炎球菌感染症の病態から考える新規治療戦略。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 35) 中村茂樹。新規の抗真菌薬。第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟。
- 36) 中山大輝、宮武 浩、朴 貞玉、西川隆顕、井上雄嗣、小倉隆太郎、明田幸宏、金城雄樹、大石和徳、生田和良。PspA を標的としたユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発。第 69 回日本細菌学会中国・四国支部総会、10 月 15-16 日、2016 年、香川。
- 37) 浦井 誠、上野圭吾、相澤朋子、金城雄樹、宮崎義継。 *Cryptococcus gattii* の宿主免疫回避機構の解析。第 15 回微生物研究会、11 月 5 日、2016 年、藤沢。
- 38) 金子幸弘、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹、大久保陽一郎、澁谷和俊、杉田 隆、大野秀明、宮崎義継。 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖の構造と免疫原性に関する検討。第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、11 月 24-26 日、2016 年、沖縄。
- 39) 金城雄樹、酒井 純、阿部雅広、上野圭吾、浦井 誠、朴 貞玉、明田幸宏、二木芳人、川上和義、賀来満夫、前崎繁文、大石和徳、宮崎義継。 PspA を標的としたユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発。第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、11 月 24-26 日、2016 年、沖縄。
- 40) Nakahara M, Takatsuka S, Ueno K, Onodera T, Takahashi Y, Kawakami K, Kubo M, Kinjo Y. Follicular helper NKT cells induce protective effect of a protein-based pneumococcal vaccine through stimulation of IgG production by B cells. 第 45 回 日本免疫学会総会、12 月 5-7 日、2016 年、沖縄。

## 真菌部

- 41) Ueno K, Takatsuka S, Kinjo Y. Dendritic cell-based systemic vaccination induces lung resident memory Th17 that contributes to long-term protection against pulmonary fungal infection. 第 45 回 日本免疫学会総会、12 月 5-7 日、2016 年、沖縄.
- 42) 壇辻百合香、星野泰隆、梅山 隆、中村茂樹、名木 稔、山越 智、浦井 誠、阿部雅弘、高塚翔吾、上野圭吾、金城雄樹、片野晴隆、宮崎義継. パラフィン包埋組織からの DNA 抽出と遺伝子検査による病原真菌の同定. 第 28 回日本臨床微生物学会総会、1 月 20-22 日、2017 年、長崎.
- 43) 金城雄樹. 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した抗体産生誘導と感染防御. *Glyco-Immunology* 2017、1 月 25-26 日、2017 年、東京.
- 44) 中村茂樹、大島一浩、宮崎泰可、西尾壽乗、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、河野 茂、迎 寛. メロペネム耐性緑膿菌に対する高用量メロペネム(6g/日)投与の有効性. 第 51 回 緑膿菌感染症研究会、2 月 10-11 日、2017 年、大分.
- 45) 中村茂樹、岩永直樹、宮崎泰可、西尾壽乗、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、河野 茂、迎 寛. 緑膿菌感染防御における腸内細菌叢の恒常性維持の重要性. 第 51 回 緑膿菌感染症研究会、2 月 10-11 日、2017 年、大分.
- 46) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジーと病原性. 第 90 回日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 47) 小倉隆太郎、宮武 浩、朴 貞玉、西川隆顕、井上雄嗣、中山大輝、明田幸宏、金城雄樹、大石和徳、生田和良. PspA を標的とした肺炎球菌のユニバーサルワクチンの開発. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 48) 金城雄樹、仲原真貴子、高塚翔吾、阿部雅弘、上野圭吾、Chang B、Piao Z、明田幸宏、川上和義、大石和徳. NKTFH cells induce the protective effect of protein and glycolipid vaccine against pneumococcal infection. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 49) 大谷淑子、上野圭吾、浦井 誠、清水公德、片岡紀代、齋藤典子、宮崎義継、金城雄樹. 高病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の環境適応と免疫回避における莢膜合成の生理的意義. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 50) 上野圭吾、浦井 誠、高塚翔吾、阿部雅弘、大谷淑子、清水公德、宮崎義継、金城雄樹. 樹状細胞ワクチンによる肺常在性記憶型 Th17 細胞の誘導: 高病原性クリプトコックス症をモデルとして. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 51) 上野圭吾、浦井 誠、大谷淑子、阿部雅弘、高塚翔吾、清水公德、片岡紀代、齋藤典子、宮崎義継、金城雄樹. 病原性真菌クリプトコックスの病原性の解析とその応用: ワクチン開発から新規記憶型 T 細胞の同定まで. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.